

## ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА В ОПУХОЛИ И ПРИЛЕЖАЩИХ ТКАНЯХ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ПИЩЕВОДА У МУЖЧИН

Франциянц Е.М.<sup>1</sup>, Кит О.И.<sup>1</sup>, Козлова Л.С.<sup>1</sup>, Колесников Е.Н.<sup>1</sup>, Кожушко М.А.<sup>1</sup>, Харин Л.В.<sup>1</sup>, Санамянц С.В.<sup>1</sup>, Шульга А.В.<sup>1</sup>, Иванова Л.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Молекулярный механизм, лежащий в основе метастазирования – метаболическая перестройка и разрушение окружающих опухоль структур ассоциированными с ней протеазами. Цель: изучение фибринолиза в тканях плоскоклеточного рака пищевода (ПП) и гистологически неизменённой ткани области линии резекции (ЛР) при наличии метастазов (mts) в лимфоузлы и без таковых. Методом ИФА и спектрофотометрии исследованы uPA, tPA, PAI-1, PAP, плазминоген (ПГ) и свободный плазмин (П) в опухолевой ткани плоскоклеточного рака пищевода, её перифокальной зоне (39 мужчин: 17 с метастазами в лимфоузлы, 22 – без метастазов: 38-72 лет, st II, G2, T<sub>2-3</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub> и T<sub>2-3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> соответственно). Установлены достоверные различия в содержании PAP, uPA, tPA, PAI-1 в метастазирующей опухолевой ткани ПП и области ЛР сравнительно с аналогичными тканями при отсутствии mts. Перифокальная зона занимала промежуточное положение между опухолью и областью линии резекции как при наличии mts, так и при их отсутствии. В метастазирующей опухоли наблюдали истощение ПГ, П, tPA при высоком содержании uPA и PAI-1. В опухоли без mts все показатели были достоверно повышены, кроме PAP и tPA-акт. П, uPA и PAI-1 являются метаболитами опухоли ПП, её перифокальной зоны как при наличии mts в лимфоузлы, так и при их отсутствии. Максимальные количества PAI-1 содержатся в опухоли ПП при отсутствии mts, в перифокальной зоне – при их наличии.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак пищевода, фибринолиз, метастазирование в лимфоузлы.

## FIBRINOLYTIC SYSTEM IN TUMORS AND ADJACENT TISSUES IN MALES WITH ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Frantsiyants E.M.<sup>1</sup>, Kit O.I.<sup>1</sup>, Kozlova L.S.<sup>1</sup>, Kolesnikov E.N.<sup>1</sup>, Kozhushko M.A.<sup>1</sup>, Kharin L.V.<sup>1</sup>, Sanamyants S.V.<sup>1</sup>, Shulga A.V.<sup>1</sup>, Ivanova L.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Molecular mechanisms in the basis of metastasis involve metabolic reorganization of structures surrounding the tumor by proteases associated with it. Study of fibrinolysis in tissues of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and histologically unchanged tissues of the resection line (RL) with and without lymph node metastases (mts). Methods: uPA, tPA, PAI-1, PAP, plasminogen (PG) and free plasmin (P) were studied in tumor tissue of ESCC and its perifocal zone by ELISA and spectrophotometry (39 men: 17 with lymph node metastases, 22 without metastases, aged 38-72 years, st II, G2, T<sub>2-3</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub> and T<sub>2-3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, respectively) The study showed significant differences in levels of PAP, uPA, tPA and PAI-1 in tumor tissues of metastatic ESCC and RL, compared to the tissues without mts. Values in the perifocal zone were between ones in tumors and RL both with and without mts. Depletion of PG, P and tPA with high levels of uPA and PAI-1 were observed in metastatic tumors. All values, except PAP and tPA-act, were increased in tumors without mts. P, uPA and PAI-1 are metabolites of ESCC tumor and its perifocal zone both with and without lymph node mts. Maximal levels of PAI-1 were found in ESCC tumors without mts and in the perifocal zone – with mts.

Keywords: esophageal squamous cell carcinoma, fibrinolysis, lymph node metastases.

Для рака пищевода характерен высокий потенциал раннего лимфогенного метастазирования. Частота лимфогенного метастазирования при прорастании опухолью адвентиции и окружающих структур достоверно выше, чем при заинтересованности слизисто-подслизистого и мышечного слоев стенки пищевода [3]. В основе прогнозирования течения и исхода опухолевого процесса лежат факторы, определяющие распространённость опухолевого процесса, характеризующие биологические свойства первичной опухоли,

отражающие характер взаимодействия опухоли и организма. Молекулярный механизм, лежащий в основе метастазирования – разрушение окружающей опухоль базальной мембраны и межклеточного матрикса ассоциированными с ней протеазами. В процессе канцерогенеза нормальная регуляция деградации экстрацеллюлярного матрикса нарушается, патологическая активация регуляторных белков освобождает опухолевые клетки, способствуя метастазированию. Протеиназы участвуют и в опухолевом ангиогенезе, обеспечивая миграцию клеток и построение новых капилляров. Большое значение в этих процессах придаётся матриксным металлопротеиназам, большинство которых активируется плазмином [7]. Процесс образования плазмина представляет собой каскадный цикл, регулируемый реципрокно. В опухолях различного генеза продемонстрировано увеличение экспрессии компонентов каскада активации плазминогена, причем активация происходит по паракринному механизму с участием факторов роста и цитокинов, выделяемых инфильтрирующими опухоль макрофагами и лимфоцитами, а также клетками опухолевой стромы [8; 10; 14]. Центральную роль в этом процессе играет активатор плазминогена урокиназного типа (урокиназа, uPA), роль тканевого активатора плазминогена (тромбокиназы, tPA) уточняется. Активность uPA и tPA блокируется двумя серпинами: PAI-1 и PAI-2. Концентрация PAI-1 на порядок выше, чем PAI-2, и ему придаётся решающее значение в контроле активности uPA и tPA [4; 9]. Показано, что высокие уровни uPA и PAI-1 являются независимыми факторами неблагоприятного прогноза, более значимыми, чем степень злокачественности, размер опухоли и содержание в ней рецепторов [5; 8; 9; 11]. При плоскоклеточном раке пищевода эти вопросы требуют тщательного изучения.

**Цель исследования.** Изучение системы фибринолиза в тканях плоскоклеточного рака пищевода у мужчин при наличии метастазов (mts) в лимфоузлы и без таковых.

**Материалы и методы исследования.** Перед началом работы получено разрешение этического комитета РНИОИ и информированное согласие 39 пациентов, поступивших на лечение, на использование для научных исследований биологического материала, доставленного из операционной. Методом ИФА с использованием стандартных тест-наборов ELISA исследованы PAP, uPA, tPA, PAI-1 в опухолевой ткани плоскоклеточного рака пищевода, её перифокальной зоне: 39 мужчин, из них 17 с mts в лимфоузлы, st II, G2, T<sub>2-3</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub>; 22 – без mts: 38-72 лет, st II, G2, T<sub>2-3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Гистологический контроль проводился во всех случаях. Плазминоген (ПГ) и свободный плазмин (П) определяли спектрофотометрическим методом. Результаты сравнивали с гистологически неизменённой тканью из области линии резекции, которую считали условно здоровой. Все компоненты определяли в 10% гомогенатах, на стерильном физиологическом растворе, с последующим пересчётом на 1 г влажной ткани. Статистика: сертифицированная прикладная программа

Statistica v. 10. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли с помощью t-критерия Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что ткань **из области линии резекции** у выделенных групп мужчин достоверно различалась по большинству изученных показателей (табл.). Исключением стал только РАІ-1, содержание и активность которого не имели различий. По линии резекции опухоли с mts количество uРА-АГ выше в 1,5 раза, а uРА-акт – в 1,3 раза ниже, чем в области линии резекции опухоли, не давшей mts. Содержание tРА-АГ и tРА-акт здесь в 1,9 раза каждого выше, чем по линии резекции опухоли, не давшей mts. Количество ПГ в области линии резекции опухоли с mts в 2,0 раза ниже, а П – в 1,9 раза выше, чем в области линии резекции опухоли без mts. По содержанию плазмينا, связанного с  $\alpha_2$ -антиплазмином (РАР), можно судить как о количестве связанного фермента, так и ингибитора. Высокое содержание свободного П в ткани по линии резекции опухоли с mts, с преобладанием в 1,4 раза РАР, сравнительно с аналогичной тканью при отсутствии mts, может свидетельствовать о защитной протеолитической реакции, связанной с реализацией санирующих и биологических свойств П в межклеточных пространствах и мобилизацией  $\alpha_2$ -антиплазмينا, который уже подавлен в самой опухоли и её перифокальной зоне (табл.).

В ткани, непосредственно прилежащей к опухоли плоскоклеточного рака пищевода (**перифокальной зоне**), не обнаружено различий по количеству РАР. Содержание остальных компонентов было у мужчин **с mts** достоверно увеличено: uРА-АГ и uРА-акт – в 1,6 раза каждого, tРА-АГ и tРА-акт – в 1,4 и 1,9 раза, РАІ-1-АГ и РАІ-1-акт – в 2,4 и 6,0 раз сравнительно с аналогичной тканью мужчин без mts. Только содержание ПГ, при одновременном увеличении активности П в 1,9 раза от ткани по линии резекции, было в 2,1 раза ниже относительно перитуморальной ткани мужчин без mts.

В ткани **опухоли** у мужчин **с mts в лимфоузлы** количество ПГ сравнимо с таковым в области линии резекции и перифокальной зоны, а П – в 1,8 раза ниже, чем в ткани по линии резекции, и в 3,5 раза – чем в её перифокальной зоне. В ткани опухоли плоскоклеточного рака пищевода у мужчин **без mts** количество ПГ и П достоверно повышено в 1,4 и 3,4 раза, сравнительно с областью линии её резекции и в 1,6 и 1,2 ( $p < 0,05$ ) раза относительно её перифокальной зоны.

### Тканевая фибринолитическая система при раке пищевода у мужчин

Плоскоклеточный рак, M±m						
Вид ткани	Линия резекции		Перифокальная зона		Опухоль	
Пол больных	Мужчины без mts <sup>1</sup> T <sub>2-3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	Мужчины с mts T <sub>2-3</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>0</sub>	Мужчины без mts T <sub>2-3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	Мужчины с mts T <sub>2-3</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>0</sub>	Мужчины без mts <sup>1</sup> T <sub>2-3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	Мужчины с mts T <sub>2-3</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>0</sub>
	1	2	3	4	5	
ПГ КЕ/г	51,15±4,0	26,27±1,9 <sup>1</sup>	42,60±3,2 <sup>1</sup>	20,82±1,6 <sup>1,3</sup>	69,41±5,1 <sup>1,3</sup>	28,83±2,1 <sup>1, 3,4,5</sup>
П КЕ/г	28,63±2,2	53,09±4,1 <sup>1</sup>	79,98±6,1 <sup>1</sup>	100,9±7,5 <sup>1,2,3</sup>	96,14±7,1 <sup>1,3</sup>	29,18±2,2 <sup>2,3,4,5</sup>
РАР мкг/г	7,917±0,6	11,07±0,8 <sup>1</sup>	9,550±0,7 <sup>1</sup>	9,440±0,7 <sup>1,2</sup>	8,317±0,7	8,760±0,6 <sup>2</sup>
uPA-АГ нг/г	12,24±0,9	18,40±1,4 <sup>1</sup>	14,26±1,1 <sup>1(p=0,05)</sup>	22,48±1,6 <sup>1,2,3</sup>	73,34±5,2 <sup>1,3</sup>	125,9±9,2 <sup>1,2,3,4,5</sup>
uPA-акт ед/г	0,202±0,02	0,155±0,01 <sup>1</sup>	0,268±0,02 <sup>1</sup>	0,425±0,03 <sup>1,2,3</sup>	3,350±0,2 <sup>1,3</sup>	0,993±0,07 <sup>1,2,3,4,5</sup>
tPA-АГ нг/г	22,30±1,7	42,85±3,2 <sup>1</sup>	42,52±3,2 <sup>1</sup>	57,98±4,2 <sup>1,2,3</sup>	40,46±3,1 <sup>1</sup>	19,08±1,4 <sup>2,3,4,5</sup>
tPA-акт ед/г	3,564±0,3	6,70±0,5 <sup>1</sup>	4,60±0,3 <sup>1</sup>	8,640±0,7 <sup>1,2,3</sup>	0,672±0,5 <sup>1</sup>	1,903±0,2 <sup>1,2,3,4,5</sup>
РАI-1-АГ нг/г	108,2±8,1	95,11±6,9	111,1±8,6	263,9±20,1 <sup>1,2,3</sup>	1033±71,8 <sup>1,3</sup>	725,1±54,9 <sup>1,2,3,4,5</sup>
РАI-1-акт ед/г	7,188±0,5	8,338±0,6 <sup>1</sup>	9,588±0,7 <sup>1</sup>	57,49±4,3 <sup>1,2,3</sup>	34,24±2,6 <sup>1,3</sup>	14,33±1,1 <sup>1,2,3,4,5</sup>

Примечание: индекс достоверности соответствует номеру столбца, с которым сравнивали числовые значения (p<0,05);

<sup>1</sup>mts – метастазы.

Содержание РАР в опухоли при наличии mts было в 1,3 раза ниже, чем в ткани из области её линии резекции, и сравнимо со всеми остальными образцами.

Количество обеих форм uPA и PAI-1 в опухоли больных с mts многократно превосходило их содержание в ткани по линии резекции и перитуморальной зоны (табл.). В опухолях больных без mts количество обеих форм uPA и PAI-1 также было достоверно выше, чем в ткани по линии их резекции и перифокальной зоны.

Что касается tPA, то в опухоли, давшей mts, этот активатор ПГ был истощён, а в опухоли без mts – снижено образование tPA-акт, а именно: tPA-АГ при наличии mts в 2,3 раза ниже, чем в области линии резекции, а tPA-акт – в 3,5 раза. У мужчин без mts tPA-АГ в 1,8 раза выше, чем по линии резекции, а tPA-акт – в 5,3 раза ниже.

Согласно нашим результатам, наибольшее количество PAI-1 и uPA содержалось в опухолевой ткани как при наличии mts в лимфоузлах, так и без них, с достоверными различиями между группами (табл.). Обе формы PAI-1 были резко повышены в опухоли сравнительно с тканью по линии резекции у всех больных (табл.). Известно, что уровень PAI-1 повышается при воспалительных заболеваниях и раке [6; 8; 9]. Из многих сообщений следует, что содержание PAI-1 при исследованных локализациях рака достоверно повышено в опухолевом очаге сравнительно с гистологически неизменной тканью [8; 9; 11]. Авторы подчёркивают, что высокая концентрация PAI-1 в опухолевой ткани коррелирует с ухудшением течения заболевания у больных раком толстой и прямой кишки, желудка, молочной железы, яичников и др., предлагается использование PAI-1 в качестве прогностического маркера течения злокачественного процесса. Есть сведения, что злокачественные клетки секретируют раковые прокоагулянты, активаторы и ингибиторы фибринолиза, их рецепторы и др. [1; 13; 14].

Накопление uPA-АГ в ткани опухоли у всех мужчин, сравнительно с перифокальной тканью и областью линии резекции, предполагает усиленное образование урокиназы в этой ткани с последующей активацией ПГ, но между группами с mts и без таковых замечены достоверные различия по упомянутым компонентам. Количество uPA-АГ в опухоли, давшей mts, в 127 раз больше, чем uPA-акт, и в 1,7 раза выше, чем в опухоли без mts. С другой стороны, содержание uPA-акт в опухоли, не давшей метастазов, в 3,4 раза выше, чем в опухоли с mts. Урокиназа известна своим влиянием на ПГ и способностью усиливать процессы клеточной пролиферации [8; 14].

Увеличение tPA-АГ регистрировалось только в опухоли без mts, образование tPA-акт здесь было затруднено (табл.). В метастазирующей опухоли (как более поздней стадии её развития), по-видимому, накопление tPA-АГ прекращалось, содержание tPA-акт было в 2,8 раза выше, чем в опухоли без mts, но почти в 2 раза ниже, чем в области линии резекции.

Тромбокиназа (tPA), совместно с другими коагулянтами и фибринолитическими протеиназами, помимо роли в гомеостазе фибрина, оказывает мощное провоспалительное действие и инициирует ремоделирование при патологии, в том числе раке [13].

Низкое содержание ПГ и П в опухоли, имеющей mts, коррелирует с количеством урокиназы ( $r_1=0,863$ ;  $r_2=0,874$ ), но с уровнем tPA положительной связи не обнаружено (табл.). Активация ПГ и образование П в опухоли, давшей mts, очевидно, достигли своего пика – истощения системы, – это единственное объяснение малого количества ПГ и П в опухолевом очаге. Плазмин, помимо своей основной функции растворения фибрина, разжижает межклеточный матрикс, повреждает гистогематические барьеры и клеточные мембраны, является непосредственным активатором проферментов сериновых протеиназ, в том числе факторов роста, а также матриксных металлопротеиназ, коллагеназ и др. [7; 12]. В обзоре E.I. Deryugina, J.P. Quigley [7] сообщалось, что плазмин необходим для активации практически всех матриксных металлопротеиназ, включая ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-9, ММП-12, ММП-13 и ММП-14. Опосредованно этому способствуют активаторы плазминогена uPA и tPA, содержание и активность которых увеличивались практически во всех исследованных образцах ткани сравнительно с областью линии резекции (табл.).

Во многих сообщениях представлены данные по содержанию активаторов ПГ в ткани опухолей различной локализации, но не исследована перифокальная ткань, а, по нашим данным, эта область является промежуточной между опухолью и гистологически неизменённой тканью пищевода по содержанию целого ряда показателей. У мужчин с наличием метастазов таковыми являются обе формы PAI-1, uPA и tPA, у мужчин без метастазов – PAI-1-акт, uPA-акт, обе формы tPA, и свободный П (табл.).

Сравнительно с опухолью без mts, её **перифокальная зона** содержала uPA-АГ в 5,1 раза, а соответствующая зона опухоли с mts – в 5,6 раза меньше, причём образование uPA-акт было здесь более интенсивным, чем в аналогичной ткани вокруг опухоли без mts (табл.). Не исключено, что у всех обследованных больных клетки плоскоклеточного рака пищевода секретировали в окружающую среду uPA-АГ, активация которого затруднена в опухоли, давшей mts, но реализована в её перифокальной зоне.

Преобладание в перифокальной ткани всех больных свободного П и обеих форм tPA, сравнительно с опухолью, вызывает новые вопросы. Возможно, в опухоли плоскоклеточного рака пищевода и непосредственно окружающей её ткани при наличии mts и без них активация tPA и освобождение П опосредованы различными механизмами и/или происходило «уклонение» tPA и П из опухоли в перифокальную ткань, что особенно чётко видно в группе мужчин, имеющих mts. Можно также предположить, что низкое содержание tPA и П в опухоли при наличии mts связано с уменьшением содержания в ней фибрина в

связи с перемещением очагов пролиферации к её периферии и в перифокальную область [1]. С tPA, который, в отличие от uPA, протеолитически активен в отношении фибрина (подобно плазмину), связан истинный фибринолиз, в том числе внесосудистый [13]. Фибриновые волокна всегда присутствуют в любой опухолевой ткани, это особенно характерно для зоны активной пролиферации малигнизированных клеток [1]. Увеличение обеих форм tPA и uPA-акт в перифокальной ткани опухолей всех мужчин объясняет высокое содержание здесь П и позволяет предполагать присутствие во внесосудистом пространстве этой области повышенного количества фибрина.

РАI-1 связывается с tPA и uPA прочной ковалентной связью, необратимо инактивируя их и опосредованно снижая количество образующегося П. Роль этого серпина в злокачественно трансформированной ткани, по-видимому, неоднозначна. Если в опухоли его количество было наибольшим при отсутствии mts, то в перифокальной ткани максимальное содержание наблюдали при наличии mts (табл.), причём количество РАI-1-акт превосходило таковое в опухолевых образцах обеих групп. В свете последних сообщений, резко повышенное содержание РАI-1 в исследованных опухолях пищевода и окружающей их ткани, установленное нами (табл.), скорее может служить подтверждением и маркером степени их агрессивности, чем показателем эндогенной защиты. Ранее мы регистрировали дисбаланс между тканевыми серпинами, а также серпинов с активаторами плазминогена при аденокарциноме толстой кишки [2;10].

В ткани пищевода по линии резекции опухоли с наличием mts количество uPA и РАI-1 на порядок ниже, чем в самой опухоли, но количество uPA здесь выше, чем в области линии резекции опухоли, не давшей mts. Следует заметить, что данные по tPA и uPA в области линии резекции метастазирующей опухоли весьма сходны: регистрировалось достоверное увеличение сравнительно с тканью по линии резекции опухоли без mts (табл.). Повышенное содержание П, PAP и обоих активаторов ПГ в этой области указывает на то, что нельзя считать эту ткань здоровой даже условно, скорее, по состоянию белкового метаболизма, она может быть продолжением перитуморозной ткани, «готовящейся» к расширению «опухолевого поля», по крайней мере на молекулярном уровне. Полученные результаты согласуются с выводом А.В. Воробьева [1] о том, что злокачественно трансформированные клетки влияют на активность эндогенной фибринолитической системы.

Таким образом, мы считаем компоненты тканевой системы активации плазминогена важными участниками процесса метастазирования плоскоклеточного рака пищевода. Относительно tPA – возможно, было бы полезно усилить его протеолитическое действие в отношении фибрина, однако это требует дополнительных исследований. Например, L. Gong

et al. [9] подтверждено, что инактивация tPA ингибитором PAI-1, хоть и происходит очень быстро, но всё же медленнее, чем uPA, к тому же авторами установлено, что процесс затрудняется влиянием мутировавших молекул в непосредственной близости опухоли, а это замедляет лизис внесосудистого фибрина. В настоящее время авторами осуществляется поиск варианта создания рекомбинантного tPA, устойчивого к инактивации эндогенным и/или опухолевым PAI-1. При плоскоклеточном раке пищевода П, uPA и PAI-1 могут стать мишенями направленного действия антиметастатических препаратов. Для оценки перспективности их использования в клинической практике необходимо в каждом конкретном случае устанавливать нозологический вид опухоли и выявлять группы больных, у которых эффект будет наилучшим. Однако недостаточно определить морфологическую принадлежность опухоли, нужны биохимические тесты, определяющие особенности метаболических изменений всего опухолевого региона, в частности перитуморальной зоны и области линии резекции. Возможно, при одинаковой стадии развития и степени зрелости злокачественной опухоли, рассмотренной нами (st II, G2, T<sub>2-3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> и st II, G2, T<sub>2-3</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub>), опухоль T<sub>2-3</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub> имеет иную биологическую природу, поскольку ей присуща бóльшая агрессивность, несмотря на морфологическую идентичность с опухолью T<sub>2-3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>.

### **Выводы**

1. Сериновые протеиназы плазмин, uPA и ингибитор PAI-1 являются метаболитами опухоли плоскоклеточного рака пищевода как при наличии mts в лимфоузлы, так и при их отсутствии.
2. Максимальные количества PAI-1 содержатся в опухоли плоскоклеточного рака пищевода при отсутствии mts, в перифокальной зоне – при их наличии.
3. Протромбокиназа не активируется в опухолевом очаге плоскоклеточного рака пищевода, находясь в нём в основном в виде tPA-АГ, причём при наличии mts в лимфоузлы её количество на грани истощения.

### **Список литературы**

1. Воробьев А.В., Макацария А.Д., Чабров А.М., Савченко А.А. Синдром Труссо: современный взгляд на проблему. - 2015; 64 (4). - URL <http://journals.eco-vector.com/index.php/jowd/article/view/1232>. DOI: <http://dx.doi.org/10.17816/JOWD64485-94>.
2. Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Терпугов А.Л. Серпины в гиперпластических тканях толстой кишки // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 10. – С. 18-21.



3. Стилиди И.С., Бохан В.Ю., Тер-Ованесов М.Д. Результаты и перспективы хирургического лечения больных раком грудного отдела пищевода // Практическая онкология. – 2003. – № 4 (2). – С. 70-75.
4. Aĭsina R.B., Mukhametova L.I. Structure and functions of plasminogen/plasmin system // Bioorg. Khim. – 2014. – № 40 (6). – С. 642-657. Review. Russian. PMID: 25895360 [PubMed - indexed for MEDLINE].
5. Asuthkar S., Stepanova V., Lebedeva T., Holterman A.L., Estes N., Cines D.B., Rao J.S., Gondi C.S. Multifunctional roles of urokinase plasminogen activator (uPA) in cancer stemness and chemoresistance of pancreatic cancer // Mol. Biol. Cell. - 2013; 24 (17): 2620-2632. PMCID: PMC3756915 DOI: 10.1091/mbc.E12-04-0306.
6. Chen H., Peng H., Liu W., Sun Y., Su N., Tang W., Zhang X., Wang J., Cui L., Hu P., Liu S. Silencing of plasminogen activator inhibitor-1 suppresses colorectal cancer progression and liver metastasis // Surgery. - 2015; 158 (6): 1704-1713. DOI: 10.1016/j.surg.2015.04.053.
7. Deryugina E.I., Quigley J.P. Pleiotropic roles of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis: contrasting, overlapping and compensatory functions // Biochim. Biophys. Acta. - 2010; 1803(1): 103-120.
8. Duffy M.J., McGowan P.M., Harbeck N., Thomssen C., Schmitt M. // Breast Cancer Res. - 2014; 16 (4): 428. DOI: 10.1186/s13058-014-0428-4.
9. Gong L., Liu M., Zeng T., Shi X., Yuan C., Andreasen P.A., Huang M. Structural basis of specific inhibition of tissue-type plasminogen activator by plasminogen activators inhibitor-1. Data Brief. 2016; (6): 550-555. eCollection 2016. See comment in PubMed Commons below PMCID: PMC4731420 DOI: 10.1016/j.dib.2015.12.050 [PubMed] Free PMC Article.
10. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Nikipelova E.A., Komarova E.F., Kozlova L.S., Tavaryan I.S., Chugunova N.S. Changes in markers of proliferation, neoangiogenesis and plasminogen activation system in rectal cancer tissue // Eksp. Klin. Gastroenterol. - 2015; (2): 40-45. Russian. PMID: 25993872 [PubMed - indexed for MEDLINE].
11. Qureshi T., Goswami S., McClintock C.S., Ramsey M.T., Peterson C.B. Distinct Encounter Complexes of PAI-1 with Plasminogen Activators and Vitronectin Revealed by Changes in the Conformation and Dynamics of the Reactive Center Loop // Protein Sci. - 2016; 25(2): 499-510. PMCID: PMC4815334 [Available on 2017-02-01] DOI: 10.1002/pro.2841.
12. Schardt F.W., Schmausser B., Bachmann E. Monoclonal antibodies for immunodetection of fibrin deposits on cancer cells // Histology and Histopathology. - 2013; 28(8): 993-998.
13. Schuliga M. The inflammatory actions of coagulant and fibrinolytic proteases in disease // Mediators Inflamm. - 2015; Volume 2015, Article ID 437695, 9 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/437695> [2015: 437695. DOI: 10.1155/2015/437695].

14. Witzel I., Milde-Langosch K., Schmidt M. et al. Role of urokinase plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor mRNA expression as prognostic factors in molecular subtypes of breast cancer // *Onco. Targets Ther.* - 2014; 28 (7): 2205-2213.